Lane Medical Library
193

Über die Wirkung injizierbarer Leberextrakte auf den Kohlehydratstoffwechsel und ihre Beziehungen zur Nebenniere

---

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

HENNY KABEL
aus Heidelberg

Giessen 1933
Buchdruckerei Nitschkowski, Giessen

Über die Wirkung injizierbarer Leberextrakte auf den Kohlehydratstoffwechsel und ihre Beziehungen zur Nebenniere

---

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

HENNY KABEL
aus Heidelberg

Giessen 1933
Buchdruckerei Nitschkowski, Giessen

Gedruckt mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät zu Giessen

Referent: Privatdozent Dr. H. E. Büttner

Einleitung.

Nach der Entdeckung des Insulins hat wohl kaum eine Therapie innerer Erkrankungen in der medizinischen Literatur einen solchen Widerhall gefunden, wie die Lebertherapie bei perniciöser Anämie, die in der Hauptsache auf Minot und Murphy zurückzuführen ist. Diese Therapie hat schon die Stufen durchgemacht, die jedes neue Medikament durchzumachen pflegt: Im Anfang die optimistische Überschätzung, dann eine allzuscharfe Kritik, wie sie etwa Nägeli auf dem Kongress für innere Medizin 1930 übte, und jetzt greift allmählich eine ruhige Betrachtungsweise Platz.

Die zur Zeit gültige Auffassung ist folgende: Die Lebertherapie nützt in den meisten Fällen, lässt sich aber nicht immer durchführen. Abneigung und Indolenz, auch soziale Schwierigkeiten sind einfach manchmal nicht zu überwinden. Auch die Leberextrakte und Pulver, die in den verschiedensten Formen im Handel sind, lassen noch, was ihre Vollkommenheit anbetrifft, zu wünschen übrig. Die Zahl der Versager scheint grösser zu sein, als bei der Behandlung mit Rohleber. Ausserdem sind die Extrakte und Pulver sehr teuer.

So ist es denn kein Wunder, dass Forschung und Industrie suchen, die Therapie der perniciösen Anämie billiger und sicherer zu gestalten. Man vermutet schon länger, dass das wirksame Prinzip der Leber den Magen nur zum Teil unbeschädigt passiert, und sucht neuerdings deshalb den Magen-Darmtraktus zu umgehen. Es ist das Verdienst Gänslens[1]) als erster einen Extrakt hergestellt zu haben, der zweifellos bei perniciöser Anämie von bester Wirkung ist. In der Medizinischen Klinik Giessen wurde ein anderer Extrakt (Hepatopson, dargestellt nach Schottmüller) verwandt, weil das Campolon nicht eiweissfrei ist. Dieser injizierbare Extrakt wurde unter anderem von Schlierbach[2]) in der

Medizinischen Klinik Giessen geprüft und wirksam befunden. Wo er nicht wirkte, wirkte das eben erwähnte Campolon auch nicht.

Büttner[3]) beschäftigte sich nun seit längerer Zeit mit der pharmakologischen Wirkung dieser Extrakte nicht nur auf das Blutbild, sondern auch auf andere Organe. Ausgehend von seiner experimentellen Nachprüfung der von Bier und Lütkens inaugurierten Organtherapie der Lebererkrankungen, fand Büttner[3]) nämlich, dass Leberextrakte peroral gegeben, eine Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel entfalten. Er fand durchweg eine Senkung des Blutzuckers, namentlich, der pathologisch erhöhten Blutzuckerkurve nach Lävulosebelastung. Ferner aber fand er, dass bei vollständigem Choledochusverschluss der Blutzucker extrem in die Höhe ging. Dieses liess den Gedanken aufkommen, dass die Wirkung der Leberextrakte auf den Kohlehydratstoffwechsel doch komplizierter ist, als es anfangs schien. Um reinere Versuchsbedingungen zu bekommen (gleichmässige Resorption, Vermeidung der Verdauungssäfte usw.), untersuchte Büttner deshalb die Wirkung parenteraler Leberextraktgaben. Dabei fand sich nun durchweg eine Steigerung des Blutzuckers. In 17 von 22 Versuchen, mit gleichzeitiger Lävulosegabe, sah man eine recht erhebliche Steigerung; in 12 Versuchen, ohne gleichzeitige Lävulosegabe, sah man 9 mal eine erhebliche Steigerung. Eine Erklärung dieser Erscheinung hat besonderes Interesse. Wenn man nämlich weiss, dass ein Extrakt, der bei perniciöser Anämie wirksam ist, immer eine bestimmte Steigerung des Blutzuckers macht, dann ist diese Steigerung, auch wenn sie nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der antianämischen Wirkung steht, als „Test" geeignet, d. h. man kann damit prüfen, ob ein Extrakt wirksam ist oder nicht. Ein „Test" dieser Art wäre aber äusserst wertvoll, da er in kürzester Zeit zu prüfen ist, während die Prüfung der Wirkung bei perniciösen Anämien Wochen erfordert, ganz abgesehen davon, dass perniciöse Anämien glücklicherweise nicht allzu häufig sind. Dazu muss man aber erst einmal wissen, woher die Steigerung des Blut-

zuckers kommt, und ferner wäre es wünschenswert zu erfahren, welcher Stoff im Leberextrakt sie macht, resp. in welcher Fraktion sie zu suchen ist. Die Lösung dieser Aufgabe ist unendlich schwierig, denn im Leberextrakt sind sicher eine ganze Anzahl wirksamer Verbindungen enthalten. Man sieht dies schon hieraus, dass von einer Reihe von Autoren jeder eine Substanz gefunden haben will, die das wirksame Prinzip darstellen soll. Ich nenne nur das Tryptophan, welches Fontès und Thivolle[4]) gefunden haben, das Oxyprolin amerikanischer Autoren und die kristallinische Substanz, die West und Hove (cit. nach Gänsslen[1]) als das wirksame Agens bezeichnen.

Wir haben bereits Hinweise, dass von diesen Substanzen das Tryptophan auf das Knochenmark eine Wirkung entfalten kann, indem es eine Reticulocytose macht, (Gänsslen, Schlierbach) s. o. aber eine perniciöse Anämie vermag es nicht zu heilen. Die Untersuchungen von Büttner[3]) und Lucius[5]) haben ergeben, dass das Tryptophan den Kohlehydratstoffwechsel nicht beeinflusst. Es müssen also auch noch andere pharmakologisch wirksame Substanzen in dem injizierbaren Leberextrakt vorhanden sein.

Die Frage, welche es sind, ist noch durchaus in der Schwebe. Untersuchungen darüber sind im Gange. Zur Frage, wo die Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel zu suchen ist, habe ich eine Reihe von Untersuchungen angestellt. Wir gingen dabei von folgenden Erwägungen aus: Wird ein Blutzucker gesteigert, dann denkt man zuerst an eine Wirkung des Antagonisten des Insulins, nämlich des Adrenalin. Ehe man überhaupt weiterforscht, muss also entschieden werden, ob nicht durch die injizierten Leberextrakte eine erhöhte Adrenalinausschüttung zu Stande kommt.

Der Zweck dieser Arbeit ist es nun, diese Frage zu klären.

Der einfachste Weg ist ja der, dass man eine leicht nachprüfbare Wirkung des Adrenalins als Testobjekt nimmt und nachsieht, ob injizierbare Leberextrakte diese Wirkung haben. Die Blutdruckprüfung ist die einfachste Methode. Wir injizierten deshalb 15 Patienten je 3 ccm Hepatopson und

Tabelle 1.

Blutdruck nach Hepatopsoninjektion beim Menschen.

	Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutdruck
Pat. 1	0	–	125/78
	–	3 ccm Hepatop.	–
	15	–	125/78
	45	–	118/73
	105	–	120/75
Pat. 1	0	–	135/78
	–	2 ccm Hepatop.	–
	15	–	135/80
	45	–	125/75
	75	–	135/85
	105	–	122/75
	165	–	127/75
Pat. 2	0	–	140/80
	–	3 ccm Hepatop.	–
	15	–	122/75
	45	–	110/70
	75	–	110/73
Pat. 3	0	–	110/55
	–	3 ccm Hepatop.	–
	30	–	95/45
	60	–	115/55
	90	–	115/60
Pat. 4	0	–	125/85
	–	3 ccm Hepatop.	–
	15	–	100/65
	45	–	115/75
Pat. 5	0	–	115/70
	–	3 ccm Hepatop.	–
	30	–	115/70
	45	–	115/65
	105	–	125/70
	165	–	125/68
Pat. 6	0	–	120/55
	–	3 ccm Hepatop.	–
	30	–	120/55
	60	–	115/65

Tabelle 1. (Fortsetzung).

	Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutdruck
	120	–	125/65
	180	–	115/55
Pat. 7	0	–	105/50
	–	3 ccm Hepatop.	–
	15	–	95/40
	45	–	105/55
	75	–	105/55
	105	–	110/65
	165	–	110/60
	195	–	118/68
Pat. 8	0	–	105/65
	–	3 ccm Hepatop.	–
	30	–	105/65
	60	–	105/65
	120	–	105/65
	180	–	105/65
Pat. 9	0	–	130/70
	–	3 ccm Hepatop.	–
	15	–	125/70
	45	–	130/75
	75	–	125/75
	105	–	130/75
Pat. 10	0	–	97/48
	–	3 ccm Hepatop.	–
	30	–	100/55
	45	–	100/55
Pat. 10	0	–	115/68
	–	3 ccm Hepatop.	–
	30	–	104/63
	60	–	115/68
	120	–	105/65
	180	–	108/70
Pat. 11	0	–	100/55
	–	2 ccm Hepatop.	–
	30	–	85/55
	60	–	85/48
	120	–	95/55
	180	–	95/55

Tabelle 1. (Fortsetzung).

	Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutdruck
Pat. 12	0	–	145/80
	–	2 ccm Hepatop.	–
	30	–	135/80
	60	–	145/85
	120	–	130/75
	180	–	138/85
Pat. 13	0	–	95/68
	–	2 ccm Hepatop.	–
	30	–	95/55
	60	–	105/71
	120	–	102/65
	180	–	95/58

prüften vorher und nachher den Blutdruck. Wie Tabelle 1 zeigt, sind die Ergebnisse nicht eindeutig, man kann eher sogar von einer Senkung des Blutdrucks sprechen. Selbstverständlich ist es unmöglich, daraus allzu bindende Schlüsse zu ziehen, da der Blutdruck ja von vielen Imponderabilien abhängig ist. Immerhin machten diese Versuche bereits wahrscheinlich, dass durch Hepatopson eine stärkere Adrenalinausschwemmung nicht zu Stande kommt. Zur Sicherung dieser Frage bedurfte es aber noch weiterer Beweise.

Nun ist es ein in der Biologie immer wieder geübtes Verfahren, dass man die Wirkung eines Organs prüft, indem man es herausnimmt und die Ausfallserscheinungen beobachtet. Wenn wir also bei nebennierenlosen Tieren eine Blutzuckersteigerung nach Hepatopsoninjektion bekommen, dann kann eine Adrenalinausschwemmung nicht die Ursache sein. (Auf gewisse Einschränkungen dieses Satzes kommen wir weiter unten noch zu sprechen.)

Methodisches zur Nebennierenexstirpation.

Die Exstirpation der Nebennieren wurde in zwei zeitlich auseinander gelegenen Operationen vorgenommen. Der Abstand zwischen der 1. und 2. Operation betrug etwa 14 Tage. Um ein sicheres Gelingen zu gewährleisten, haben wir uns in einer Voruntersuchungsreihe von 4 Tieren erst

eingearbeitet. Wir verwandten nur nüchtern gesetzte Tiere und zwar Kaninchen. Kurz vor der Operation wurde das Tier schonend auf das Operationsbrett geschnallt und die für die Operation in Frage kommenden Hauptpartien sorgfältig rasiert und mit Alkohol desinfiziert. Die Entfernung der Nebennieren erfolgte ausnahmslos in Äthernarkose, wobei immer darauf geachtet wurde, mit der geringsten Dosis auszukommen. Bei möglichst kleinem Schnitt wurde der obere Pol der Niere freigelegt und somit die Gegend der Nebenniere. Die Entfernung des rechten Organs bereitete grössere Schwierigkeiten als die des linken, da dieses dicht der Vena cava anliegt und mit derselben verwachsen ist, sodass es bei der Ablösung der Nebenniere leicht zu Einrissen kommen konnte, die dann den Tod des Tieres infolge Verblutung verursachen mussten.

Nach sorgfältigem Verschluss der Operationswunde erhielt das Tier noch einen schützenden Verband. Dann brachte man es sofort in seinen Käfig zurück, wo es gut mit Zellstoff bedeckt wurde, um den gefährlichen Wärmeverlust zu verhindern.

Die Blutentnahmen erfolgten aus den oberflächlichen Hautvenen, die an der Aussenfläche des Ohres verlaufen. Es wurden für die Einzelversuche in bestimmten Zeitabständen Blut entnommen und die Blutzuckerbestimmung nach der Mikromethode von Hagedorn-Jensen gemacht. Jede Entnahme wurde doppelt bestimmt. Man kann das für die Entnahme nötige Blutquantum bekommen, wenn man die Haut mit einem scharfen Skalpell durchtrennt, besser ist es jedoch, die Vene nur anzustechen (man kann hierzu eine Kanüle verwenden), denn dabei vermeidet man auch den kleinsten unnötigen Blutverlust, da die Stichwunde sofort nach der Entnahme wieder verklebt.

Die nebennierenexstirpierten Tiere wurden am Tag nach der Operation, als die Narkosewirkung abgeklungen war, zur Blutentnahme verwandt. Nach mehrmaliger Kontrolle des Blutzuckers in nüchternem Zustand, wurden dann 3 ccm Hepatopson intramuskulär verabfolgt. Darauffolgend die Wirkung dieses Pharmakons über 3 Stunden hin beobachtet.

Tabelle 2.

Blutzucker nach Hepatopsoninjektion beim nebennieren-exstirpierten Kaninchen.

Versuch 1, Kaninchen, bds. exstirpiert.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	97
30	–	97
–	2 ccm Hepatop.	–
60	–	118
90	–	99
150	–	94
210	–	93

Tabelle 3.

Versuch 2, Kaninchen, bds. exstirpiert.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	97
30	–	94
–	2 ccm Hepatop.	–
60	–	109
90	–	123
150	–	99
210	–	93

Tabelle 4.

Versuch 3, Kaninchen, bds. exstirpiert.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	138
30	–	128
–	3 ccm Hepatop.	–
60	–	145
90	–	158
150	–	119
210	–	116

Tabelle 5.

Versuch 4, Kaninchen, bds. exstirpiert.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	156
30	–	138
–	3 ccm Hepatop.	–
60	–	154
90	–	160
150	–	114
210	–	101

Besprechung der Versuchsergebnisse nach Nebennierenexstirpation.

Die Ergebnisse werden am besten durch die Tabellen 2 – 5 demonstriert. Alle 4 Versuche zeigen eine eindeutige Steigerung des Blutzuckers, die ihr Maximum $^1/_2$ – 1 Stunde nach der Injektion des Hepatopsons hat. Die Steigerung beträgt im 1. Versuch 21 mg %, im 2. Versuch 29 mg %, im 3. 30 mg %, im 4. 22 mg %, d. h. im Durchschnitt 25,5 mg %. Diese Steigerung ist zwar nicht sehr hochgradig, doch liegt sie deutlich ausserhalb der Fehlergrenze. Gewiss unterliegt gerade der Blutzucker des Kaninchens nicht unerheblichen Schwankungen im Laufe eines Tages. Doch spricht der absolut gleichmässige Ausfall aller Versuche dafür, dass man ihn auf Kosten des Medikaments zu setzen hat. Zur Stütze dieses Satzes können wir auch unsere Versuche mit einseitig nebennierenexstirpierten Kaninchen anführen. Auch hier fanden wir in 4 Fällen 4 mal nach der Hepatopsongabe eine deutliche Steigerung. (Selbstverständlich sagen diese Kontrollversuche nichts aus über die Zusammenhänge zwischen Nebennierenfunktion und Leberextrakt).

Diese Versuche beweisen also mit einiger Sicherheit, dass der Blutzuckeranstieg nach der Injektion von Leberextrakt nicht auf einer Reizung der Nebenniere, resp. des Sympathicus beruht; sie sprechen demnach in dem gleichen Sinne, wie die oben erwähnten Blutdruckversuche.

Um aber ganz sicher zu gehen, haben wir uns mit diesen Beweisen noch nicht begnügt. Da man immerhin noch einwenden kann, dass es ausser in den Nebennieren noch andere chromaffine Systeme im Körper gibt. Wenn diese auch an Bedeutung gegenüber den Nebennieren beträchtlich zurückstehen, so erschien es doch angebracht, auch diesen letzten unsicheren Faktor aus unserer Beweisführung zu beseitigen.

Dieses war uns auf Grund folgender Überlegung möglich: Gibt man einem Tier eine grosse Dosis Morphium, dann bekommt es einen erheblichen Blutzuckeranstieg, der nach 1 – 2 Stunden seinen Höhepunkt erreicht. Dann kommt es zu einem unter Umständen beträchtlich tiefen Abfall des Blutzuckers. Die Blutzuckerkurve bleibt für eine Reihe von Stunden sehr tief, und es gelingt während dieses Tiefstandes nicht, mit einer erneuten Morphiuminjektion einen wiederholten Blutzuckeranstieg hervorzurufen. Es darf wohl als sicher gelten (s. Anton[6]) Blutzuckeruntersuchungen im Tierexperiment nach Morphindarreichung und die theoretischen Grundlagen der Insulin-Traubenzuckerbehandlung des Morphinismus, (A. f. experiment. Pharmakol. und Therapie 1931), dass der Anstieg des Blutzuckers nach einer Morphininjektion auf einer Adrenalinausschüttung der Nebennieren beruht, der zu einem Glykogenabbau in der Leber führt und so den Anstieg des Blutzuckers bewirkt. Nach Steward und Rogoff[7]) bleibt dieser Anstieg des Blutzuckers nach doppelseitiger Nebennierenentfernung aus. Das refraktäre Verhalten des Blutzuckers gegen eine zweite Morphiuminjektion ist demnach nicht anders zu erklären, als durch eine vorübergehende Erschöpfung des chromaffinen Systems. Selbstverständlich muss diese Erschöpfung nicht nur die Nebennieren, sondern das gesamte chromaffine Gewebe betreffen. Wenn es also gelingt in der Refraktärphase des Blutzuckers nach Morphiuminjektion durch Hepatopson einen Blutzuckeranstieg hervorzurufen, dann darf der Beweis als restlos gelungen gelten, dass das Adrenalin beim Blutzuckeranstieg nach Leberextrakt keine Rolle spielt. Methodisch gingen wir bei diesen Versuchsreihen folgendermassen vor:

Methodisches zur Blutzuckeruntersuchung nach Hepatopsoninjektion bei morphiumvergifteten Kaninchen.

Den eigentlichen Versuchen liessen wir 3 Vorversuche vorausgehen, die uns die Wirkung des Morphiums auf den Blutzuckerspiegel deutlich machten. Nüchternen Tieren injizierten wir Morphium intravenös (die Dosis gleicht der bei den Hauptversuchen), nachdem wir vorher die Höhe des Blutzuckers festgestellt hatten. Dann beobachteten wir die Wirkung 9 Stunden lang. Es ergab sich, dass es in den Kontrollversuchen durch das Morphium, nach einer vorausgehenden Steigerung, immer zu einer fortlaufenden Senkung des Blutzuckers kommt. Zwar sehen wir manchmal noch kleine Zacken auftreten, die aber für uns nicht von Bedeutung sind, da sie niemals nach der 6. Stunde auftreten; deshalb konnten wir unsere Hauptversuche, von denen 6 ausgeführt wurden, anschliessen.

Die zu diesen Hauptversuchen verwandten Kaninchen wurden ebenfalls 24 Stunden zuvor nüchtern gesetzt. Am Versuchstag prüften wir zuerst das Gewicht. Darauf folgte die erste Blutentnahme, die dann nach ihrer Bestimmung mit der Hagedorn'-Jensen Methode, als Nüchternwert anzusehen ist. Nach dieser Feststellung des augenblicklichen Zuckergehaltes im Blut, injizierten wir den Kaninchen 3 % Morphiumlösung in die Ohrvene. Die Dosis des Morphiums machten wir abhängig vom Gewicht des Tieres. Auf 1000 g Gewicht gaben wir feststehend 30 mg Morphium. Nach einem Zeitablauf von $1^1/_2$ Stunden kontrollierten wir den Blutzuckerspiegel und zwar auch in Doppelbestimmungen, wie den der nebennierenexstirpierten Kaninchen. Dann wurde über 6 Stunden hin die Kontrolle des Blutzuckers stündlich durchgeführt. Nach der 6. Stunde injizierten wir nun 3 ccm unseres Leberextraktes Hepatopson intramuskulär, worauf die Blutentnahme für die Blutzuckerbestimmung 2 mal $^1/_2$ stündlich und 2 mal stündlich stattfanden. Die letzten Entnahmen gestalteten sich oft recht schwierig bei den morphiumvergifteten Tieren. Häufig gelang es nur mit viel

Tabelle 12.

Blutzucker nach Morphiuminjektion beim Kaninchen.

Versuch 1, Kaninchen, 2320 g Gewicht.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	195
–	69 mg Morph.	–
90	–	360
150	–	281
210	–	216
270	–	363
330	–	211
390	–	201
450	–	156
510	–	111
570	–	45

Tabelle 13.

Versuch 2, Kaninchen, 2200 g Gewicht.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	105
–	66 mg Morph.	–
90	–	287
150	–	344
210	–	257
270	–	359
330	–	über 368
390	–	196
450	–	98
510	–	85
570	–	55

Tabelle 14.

Versuch 3, Kaninchen, 1720 g Gewicht.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	165
–	51,6 mg Morph.	–
90	–	273
150	–	281
210	–	163
270	–	205
330	–	148
390	–	139
450	–	121
510	–	116
570	–	98

Tabelle 6.

Blutzucker nach Hepatopsoninjektion beim morphiumvergifteten Kaninchen.

Versuch 1, Kaninchen, 2000 g Gewicht.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	103
–	60 mg Morph.	–
30	–	126
60	–	159
90	–	224
150	–	86
180	–	90
210	–	100
240	–	122
390	–	10
–	2 ccm Hepatop.	–
30	–	90
60	–	82
120	–	24
180	–	24

Tabelle 7.

Versuch 2, Kaninchen, 1980 g Gewicht.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	105
–	60 mg Morph.	–
90	–	314
150	–	486
210	–	246
270	–	146
330	–	173
360	–	108
–	3 ccm Hepatop.	–
30	–	198
60	–	129
120	–	149
180	–	133

Tabelle 8.

Versuch 3, Kaninchen, 2600 g Gewicht.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	105
–	78 mg Morph.	–
90	–	198
150	–	163
210	–	108
270	–	51
360	–	68
390	–	40
–	3 ccm Hepatop.	–
30	–	319
60	–	356
120	–	384
180	–	115

Tabelle 9.

Versuch 4, Kaninchen, 2100 g Gewicht.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	107
–	63 mg Morph.	–
90	–	119
150	–	121
210	–	137
270	–	120
330	–	112
–	3 ccm Hepatop.	–
30	–	158
60	–	142
120	–	93
180	–	102

Tabelle 10.

Versuch 5, Kaninchen, 1655 g Gewicht.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	142
–	49,5 mg Morph.	–
90	–	180
150	–	227
210	–	206
270	–	189
330	–	189
390	–	185
–	3 ccm Hepatop.	–
30	–	177
60	–	208
120	–	158
180	–	128

Tabelle 11.

Versuch 6, Kaninchen, 1730 g Gewicht.

Zeit in Minuten	Bemerkungen	Blutzucker in mg %
0	–	170
–	51,9 mg Morph.	–
90	–	253
150	–	212
210	–	218
270	–	210
330	–	106
390	–	149
–	3 ccm Hepatop.	–
30	–	115
60	–	169
120	–	109
180	–	56

Geduld, wenige Tropfen Blut zu gewinnen. Im Notfall musste das Blutquantum für die letzte Bestimmung durch Herzpunktion gewonnen werden.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Von vornherein sei bemerkt, dass die Versuche, wie die Tabellen 6 – 11 zeigen, alle gleichsinnig ausfielen; die Intensität des Ausschlags jedoch schwankte erheblich. Wir haben deshalb den geringsten und den stärksten Ausschlag kurvenmässig dargestellt, s. Kurve 1 u. 2. Die Wirkung des Morphiums war in dem 6. Versuch nicht ganz so, wie in den vorhergehenden. In dem Versuch, Tabelle 6 u. 8, kam es nach der Morphiuminjektion zu einem stärksten Abfall des Blutzuckers; in den Versuchen, Tabelle 7, 9 u. 11, zu einem Fallen bis etwa auf den Ausgangswert, im Versuch Tabelle 10 blieb der Blutzucker erhöht. Die Hepatopsonwirkung erreichte ihren Höhepunkt in 4 Fällen $^1/_2$ Stunde nach der Injektion, in 2 Fällen 1 Stunde danach. Die Resultate decken sich also in dieser Beziehung mit den Resultaten der Versuchsreihe der nebennierenexstirpierten Kaninchen. Vom letzten Blutzuckerwert vor der Hepatopsoninjektion gerechnet, betrug der maximale Anstieg 80, 90,

279, 53, 23, 20 mg%. Er ist also in der Mehrzahl der Fälle weit ausserhalb der Fehlergrenze erhöht. Da, wo die Erhöhung gering ist (Versuch Tabelle 10 u. 11) war der Kurvenverlauf nach der Morphiuminjektion anders, als in den übrigen Kurven. Im Versuch Tabelle 10 war mit der Hepatopsoninjektion noch nicht der Tiefstand der Kurve getroffen, und im Versuch 11 war der Blutzucker vor der Injektion noch einmal angestiegen. Diese beiden Versuche sind also mit etwas grösserer Vorsicht zu bewerten, als die übrigen 4. Immerhin ist es berechtigt, folgenden Schluss zu ziehen: Bei morphiumvergifteten, d. h. adrenalinerschöpften Kaninchen lässt sich mit injiziertem Leberextrakt eine Blutzuckersteigerung hervorrufen.

Zusammenfassende Besprechung und Schlussfolgerungen.

Wir haben 3 Beweise dafür angeführt, dass die nach injiziertem Leberextrakt auftretende Blutzuckersteigerung nicht durch Adrenalinausschüttung bedingt sein kann.

Die 3 Beweise waren folgende:

1. Nach Hepatopsoninjektion steigt der Blutdruck nicht an.
2. Bei doppelseitig nebennierenexstirpierten Kaninchen lässt sich durch Hepatopson eine Blutzuckersteigerung hervorrufen.
3. Beim morphiumvergifteten, also adrenalinerschöpften Kaninchen, lässt sich in der Refraktärphase durch Hepatopson eine Blutzuckersteigerung erzielen.

Ist auch jeder dieser Beweise nicht stichhaltig, so berechtigen uns doch alle 3 zusammen zu dem Satz:

Nach der Injektion von Leberextrakten, die bei perniciöser Anämie wirksam sind, kommt es zu einem Blutzuckeranstieg, der nicht durch Adrenalinausschüttung bedingt ist.

Es erhebt sich nun ohne weiteres die Frage, worauf die Wirkung des Hepatopsons beruht. Durch Verwendung gerade dieses Präparates haben wir einen Einwand ausgeschaltet, der besonders nahe liegt. Es könnte sich nämlich

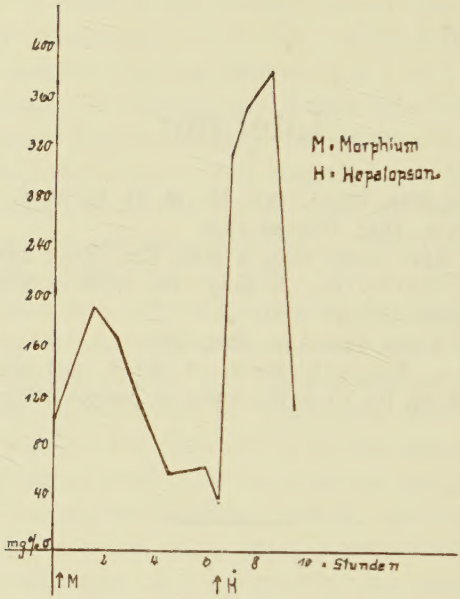
einfach um eine Glykogenverarmung der Leber durch Zuführung von artfremdem Eiweiss handeln. Gänsslen [1]) gab früher an, dass er bei seinem Injektionspräparat eine Glykogenverarmung der Leber bei Ratten gefunden habe. In seiner neuesten Veröffentlichung (s. o.) gibt er zu, dass er diese Wirkung bei eiweissfreien Präparaten nicht gefunden habe. Nun enthält das Hepatopson mit Sicherheit kein Eiweiss. Eine artfremde Eiweisswirkung kann also nicht vorliegen. Alle Leberpräparate, die im Handel sind, enthalten aber Eiweisspaltprodukte und zwar auch höher molekulare, nämlich solche, die die Millonsche Reaktion geben. Es dürfte sich um Albumosen und peptonartige Körper handeln. Solche Körper können selbstverständlich eine erhebliche Reizwirkung auf die Leberzellen haben. Um diese Frage zu entscheiden, wird man die Leberextrakte in Fraktionen aufteilen müssen und sehen, welcher Fraktion die Wirkung zukommt. Dabei wäre gleichzeitig zu prüfen, ob die Fraktion, die die Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel enthält, auch antianämisch wirkt. Diese Feststellung wäre von grösstem Wert, weil dann eine Standartisierung der Leberpräparate durch Prüfung der Wirkung auf den Blutzucker möglich wäre. Leider sind die Aussichten hierauf gering, da wir nachdem in der Einleitung Erwähnten glauben, dass mehrere Komponenten zusammen erst die antianämische Wirkung ergeben. Trotzdem muss die Frage, ob die Blutzuckererhöhung nach der Injektion von Leberpräparaten sich zur Standartisierung dieser Präparate eignet, eingehender Prüfung unterzogen werden; denn die Schaffung eines so einfachen Tests, wie es die Beobachtung der Blutzuckerkurve darstellt, würde die Frage nach der Wirkungsweise antianämisch wirkender Leberextrakte vielleicht einer Klärung zuführen.

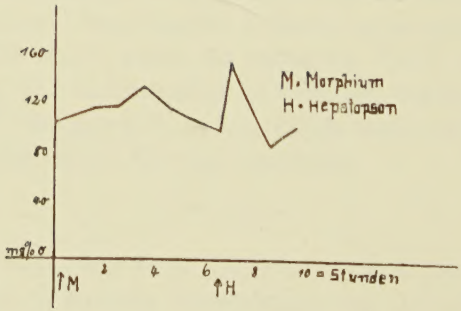
Herrn Geh.-Rat Prof. Dr. Voit sage ich herzlichen Dank für die freundliche Überlassung der Arbeit.

Ebenso bin ich Herrn Privatdozent Dr. Büttner für seine zahlreichen Anregungen und seine liebenswürdige Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Gänsslen, Klin. Wschr. 1930, Nr. 45, D. M. Wschr. 1931, Nr. 46.
2. Schlierbach, Diss. Giessen 1932.
3. Büttner, Klin. Wschr. 1931, S. 2165, Klin. Wschr. 1932 (im Druck).
4. Fontès u. Thivolle, „le sang", Bd. 4, Nr. 6, S. 658 – 730.
5. Lucius, Diss. Giessen 1932.
6. Anton, A. f. exp. Pharm. u. Ther. 1931.
7. Steward u. Rogoff, Journ. of pharm. and exp. ther. 1932, Bd. 19, S. 59, Bd. 19, S. 97, Journ. of psysiol. 1922, Bd. 62, S. 93.


400
360
320
280
240
200
160
120
80
40
mg% o
2
4
6
8
10 = Stunden
M
H
M. Morphium
H. Hepalopsan.


160
120
80
40
mg% o
2
4
6
8
10 = Stunden
M
H
M. Morphium
H. Hepalopsan

Lebenslauf.

Am 5. Mai 1907 wurde ich, Henny Kabel, als Tochter des Fabrikanten Georg Kabel und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Eidam, zu Heidelberg in Baden geboren. Von Herbst 1913 bis Herbst 1918 besuchte ich die Höhere Mädchenschule in Karlsruhe und von Herbst 1918 bis Ostern 1924 die höhere Mädchenschule zu Giessen. Hier trat ich Ostern 1924 in die Oberrealschule über. Nach abgelegter Reifeprüfung im März 1927 wandte ich mich im S. S. 1927 dem Studium der Medizin zu. Die beiden ersten Semester verbrachte ich in Giessen, studierte dann im S. S. 1928 an der Universität Wien, um im Winter 1928/29 nach Giessen zurückzukehren, wo ich im S. S. 1929 die ärztliche Vorprüfung bestand. Während der klinischen Semester studierte ich in Giessen mit Ausnahme der S. S. 1930 und 31, die ich in München und Königsberg verbrachte.